

BUNDESPRÖVBLIK DEUTSCHLAND

REC'D. 17 DEC 2003

WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 48 601.8

Anmelddetag: 17. Oktober 2002

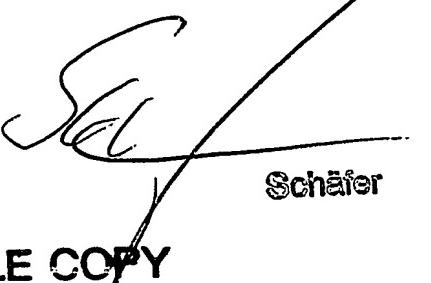
Anmelder/Inhaber: Dr. Naum Goldstein, Berlin/DE

Bezeichnung: Pharmazeutisches Mittel zur endonasalen Applikation
bei der Behandlung von Krankheiten und Störungen
des zentralen Nervensystems

IPC: A 61 K 45/08

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
~~Im Auftrag~~


Schäfer

BEST AVAILABLE COPY

Dr. habil. nat. Naum Goldstein
Ziegelstr. 2
10117 Berlin

17. Oktober 2002
10-2739/02

Dipl.-Chem. Roman Goldstein
Ziegelstr. 2
10117 Berlin

Pharmazeutisches Mittel zur endonasalen
Applikation bei der Behandlung von Krankheiten
und Störungen des zentralen Nervensystems

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Mittel, mit einem oder mehreren herkömmlichen, auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Wirkstoff.

Der therapeutische Einsatz von Sauerstoffradikal en und/oder deren Folge- bzw. Abbauprodukte ist bekannt. So ist z.B. die Anwendung von O_2^- für die Behandlung von Bronchialasthma bekannt (N.Goldstein u.a., Adjuvante Inhalationstherapie des Asthma bronchiale mit exogenem Superoxid; Phys Rehab Kur Med 7, 1997, 138-140). Es ist auch bekannt, dass die Inhalation von gasphasigem Superoxid oder Wasserstoffperoxids in niedrigen Konzentrationen die schmerzlindernde Wirkung der Analgetika verstärken, die enteral oder parenteral bzw. intraperitoneal eingeführt werden wie es Goldstein u.a. (s. Goldstein et al. Exogenous gaseous superoxide potentii-

5

10

15

ates the antinociceptive effect of opioid analgesic agents, Inflamm. Res., 45, 1996, 473-478), beschreiben und aus der DE 195 14 522 bekannt ist. Außerdem ist es aus der DE 197 08 643 bekannt, gasförmiges Superoxid oder Wasserstoffperoxid eine therapeutische Anwendung bei Morbus Parkinson anzuwenden.

Eine der prinzipiell möglichen Methoden der Behandlung und Regulation von Funktionen des Organismus von Säugern ist eine direkte Stimulation bzw. Einwirkung auf das limbische und retikulare System des Gehirns, verwirklicht durch die Einwirkung auf den Hypothalamus. Der Hypothalamus ist ein wichtiges Teil des Gehirns, das für die Steuerung des inneren Milieus und die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus verantwortlich ist.

Integrative Funktionen des Hypothalamus umfassen die vegetativen, somatischen und hormonellen Reaktionen des Organismus, besonders die Steuerung der Aktivität endokriner und exokriner Drüsen, die Steuerung des Schlafes/Wachseins, die Schmerzempfindung, das Durst- und Hungergefühl, hormonelle Steuerung, emotionalen Reaktionen u.a. Die Besonderheiten seines Aufbaus und seiner Funktion machen den Hypothalamus zum Ziel für die adäquate und nicht invasive, nicht traumatische Methode zur Behandlung und zur Einwirkung auf verschiedene gestörte Funktionen des Organismus.

Spezielle Neuronen des Hypothalamus haben chemorezeptorische Funktion. Sie sind gegen die Veränderungen physiologisch wichtiger Parameter des Blutes und des Liquors empfindlich. Sie sind damit zur Rezeption informativer Signale aus Innerem des Organismus und aus der Umwelt fähig. Die Informationssignale aus dem inneren Milieu des Organismus werden mittels einfacher Metabo-

liten weitergeleitet, zum Beispiel durch Aminosäuren, Kohlenhydrate, Peptiden, Nukleotiden. An der Vermittlung solcher Signale nehmen auch Hormone und ihre Derivate, Mediatoren und/oder Neurotransmittoren und andere natürliche und künstliche Regulatoren teil.

Die Informationssignale aus der Umwelt, zum Beispiel aus der eingeatmeten Luft, werden vom Hypothalamus durch die Exterorezeptore der Nasenhöhle wahrgenommen und rufen entsprechende Reaktionen des Organismus her-
vor. Der Hypothalamus ist daher ein geeigneter An-
griffspunkt für Arzneimittel und metabolische Moleküle
zur Steuerung physiologischer Effekte.

Im Unterschied zu einer enteralen oder parenteralen Me-
thode der Anwendung von Arzneimitteln kann ihre endona-
salen Applikation in viel kleineren als den allgemein-
gültigen Konzentrationen und Dosen viele Vorteile ha-
ben. Zu diesen Vorteilen gehören in erster Linie die
Herabsetzung der toxischen Effekte bzw. der Nebenwir-
kungen. Ein anderer wichtiger Vorteil der nasalen Ap-
plikationen von Arzneimitteln ist ihr nicht invasiver
Charakter.

In der Literatur sind die Versuche einer direkten endo-
nasalen Anwendung von Arzneimitteln beschrieben. So ist
die endonasale Einleitung des 6-Glucuronids des Mor-
phins mit dem Ziel der Herabsetzung der Nebenwirkung
des Arzneimittels bekannt (Illum L. et al., 1996,. Bi-
opharm. Drug Dispos., 17(8):717-724).

In einem anderen Beispiel ist die endonasale Anwendung
von Bromocriptin beschrieben, die in der Absicht der
Verminderung der Nebeneffekte auf den Gastrointesti-
naltrakt unternommen wurde (Cicinelli E. et al., 1996,
J. Endocrinol. Invest. 19(7):427-432).

Der Hypothalamus ist ein geeigneter Angriffspunkt für endonasal applizierte Arzneimittel zur Einwirkung auf das zentrale Nervensystem, wie es bei Illum L et al. (1996), sowie Bechgaard E. et al. (J. Pharm. Pharmacol., 1997, 49 (8):747-750) beschrieben ist. Weiterhin ist aus der RU-PS 2 149 043 eine Methode der Behandlung zerebraler Angiodystonie mittels endonasaler Applikation eines Lituitrin enthaltenden Aerosols bekannt.

In einer Reihe von Fällen werden auch natürliche Hormone bzw. deren synthetischen Analoga und/oder Derivate endonasal verwendet. Beispielsweise sind Estrene bekannt, die indirekt auf den Hypothalamus einwirken. In Patent WO 9610032, Autoren: D. Berliner et al., ist die Anwendung von Steroiden beschrieben, z.B. 1,3,5(10)-16-Estratetraen-3-ol, welche die neuroepitelialen Rezeptoren der Nasenschleimhaut anregen können und durch die Nasenhöhle der Rezipienten eingeführt werden. Es ist auch die endonasale Anwendung von Norpregnan für die Steuerung des Sexualverhaltens bekannt.

Ein wesentlicher Mangel bisher beschriebener Arzneimittel zur endonasalen Applikation mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem ist ihre ungenügende Heileffektivität. Der Grund der niedrigen Effektivität bisheriger endonasal applizierter Arzneimittel liegt offensichtlich an der ungenügenden Sensibilität rezeptorischer Strukturen der Zielorgane, vor allen der Kerne des Hypothalamus und anderen Strukturen des Gehirnes, bzw. in der hohen Schwelle der Anregung der beteiligten Rezeptoren. Daher haben endonasale Applikationen von Arzneimitteln mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem bisher nur eine beschränkte Anwendung gefunden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Wirksamkeit von Arzneimitteln, Metaboliten und/oder anderen

Wirkstoffen der eingangs beschriebenen Art, die zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems dienen, zu steigern, die übliche Dosierung erheblich zu reduzieren und eine schnellere, prolongierte Wirksamkeit zu erzielen.

Gelöst wird diese Aufgabe dadurch, dass dem Wirkstoff eine nasenschleimhautaktive Substanz zur endonasalen Applikation zugesetzt ist.

Durch diese Maßnahmen, nachfolgend NSAS abgekürzt, wird ein pharmazeutisches Mittel geschaffen, mit dem die Nasenschleimhaut eines Patienten zunächst sensibilisiert wird. Dadurch wird es möglich, pharmazeutisch wirksame Stoffe, die üblicherweise als Tabletten, Tropfen, Spritzen oder dgl. appliziert werden müssen, als ein Nasenspray oder Nasensalbe verabreicht werden können. Die pharmazeutisch wirksamen Stoffe können dadurch in wesentlich geringeren Dosierungen eingesetzt werden und erzielen dabei trotzdem die gleiche Wirkung, wie bei bisher üblichen höheren Dosierungen.

Zur Ausgestaltung ist es vorgesehen, dass die NSAS Sauerstoffradikale und/oder deren Folge- oder Abbauprodukte, nämlich Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, Hydroperoxid-Radikale oder deren Hydratcluster sind, sowie dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen - Formen des Stickstoffmonoxids (NO) und deren Vorläufer oder Folgeprodukte sind.

Weitere vorteilhafte Maßnahmen sind in den Unteransprüchen beschrieben. Die Erfindung wird nachfolgend näher beschrieben.

Überraschend wurde gefunden, dass durch Zusatz von so genannten vaso- oder NSAS zu Arzneimitteln, welche auf das zentrale Nervensystem einwirken, eine erhebliche

Wirkungssteigerung des betreffenden Arzneimittels erreicht werden kann, wenn das das Arzneimittel und die NSAS als Gemisch verabreicht werden.

Mit dem der Erfindung zugrunde liegenden Begriff der
5 vaso- oder nasenschleimhautaktiven Substanzen sind insbesondere die Sauerstoffradikale bzw. Radikalbildner O_2^- , H_2O_2 , $\cdot O_2H$, deren Hydratcluster oder auch Singulett-Sauerstoff 1O_2 , nämlich vasoaktiven NO-Formen und biochemische Substanzen wie Arginin, Bradykinin, Harnstoff
10 gemeint, welche eine im erfindungsgemäßen Sinne ähnliche physiologische Wirkung aufweisen.

Wesentlich für die Erfindung ist, dass die Sauerstoffanionenradikale gleichzeitig mit dem Arzneimittel in Form eines endonasal zu verabreichenden Gemisches verabreicht werden, vorzugsweise in flüssiger Form.
15

Hierbei werden die Sauerstoffanionradikale, bzw. Stickoxid, aufgrund ihres metastabilen Zustandes unmittelbar vor der Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung mit dem betreffenden Arzneimittel vermischt.

20 Die Bildung der Sauerstoffanionradikale ist in der vorliegenden Erfindung durch chemische bzw. enzymatische Generierung möglich, z.B. durch Xanthinoxidase (Fridovich, I., (1970), "Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase." J. Biol. Chem. 245, 4053). Ebenso können die Sauerstoffanionenradikale physikalisch erzeugt werden, z.B. mit Hilfe eines Superoxidgenerators (Erfinder: Goldstein N., Pat. DE 195 12 228, 1995)

25

Die Bildung der NO-Produkte ist in der vorliegenden Erfindung durch chemische bzw. enzymatische Generierung möglich, z.B. durch NO-Synthase.
30

In einer Ausführungsform wird eine wässrige Lösung des betreffenden Arzneimittels unmittelbar vor Verabreichung mit einer der entsprechenden Menge einer 10^{-5} mol/L H₂O₂ Lösung versetzt. Anschließend wird das Gemisch in Form eines Nasalsprays oder einer anderen Darreichungsform appliziert. Das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays beträgt zwischen 50 und 500 µl einer Lösung oder Mischung von Arzneimittel und Sauerstoffradikalen als vasoaktive Substanzen.

Vorzugsweise beträgt das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays 100 - 200 µl. Dabei beträgt die Konzentration des Wasserstoffperoxids in der Dosierungseinheit zwischen 10^{-12} Mol/l bis 10^{-1} Mol/l, bevorzugt 10^{-8} Mol/l bis 10^{-2} Mol/l und höchst bevorzugt 10^{-5} Mol/l. Die absolute Menge des Arzneimittels in der einmaligen Dosierungseinheit beträgt 0,0001 bis 100 mg, vorzugsweise 0,1 - 10 mg.

In einer weiteren Ausführungsform wird ein Gemisch aus Xanthin-Oxidase und Xanthin als Quelle für die Sauerstoffanionenradikale angewandt. Eine Lösung von Xanthin-Oxidase und Xanthin entsprechender Aktivität bzw. Konzentration wird direkt vor Verabreichung mit einer Lösung des betreffenden Arzneimittels gemischt. Das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays beträgt zwischen 50 und 500 µl einer Lösung oder Mischung von Arzneimittel und Xanthin/Xanthinoxidase.

Vorzugsweise beträgt das Volumen einer einmaligen Dosierungseinheit des Nasalsprays 200 µl. Dabei beträgt die Konzentration von Xanthinoxidase zwischen 0,01 mg/ml und 10 mg/ml, bevorzugt zwischen 0,05 mg/ml und 5 mg/ml und höchst bevorzugt zwischen 0,1 mg/ml und 1 mg/ml. Die Konzentration von Xanthin beträgt zwischen 0,1 mg/ml und 100 mg/ml, bevorzugt zwischen 1 mg/ml und

50 mg/ml und höchst bevorzugt zwischen 5 mg/ml und 25 mg/ml. Die absolute Menge des Arzneimittels in der einmaligen Dosierungseinheit beträgt 0,0001 mg bis 100 mg, vorzugsweise 10 mg.

5 Aufgrund der Vielzahl individueller Parameter bei der Behandlung der Krankheiten des zentralen Nervensystems (individuelle Pharmakokinetik des Arzneimittels, Ursache der Störung, etc.) lassen sich genaue Angaben zu der normalerweise üblichen Dosierung des jeweiligen 10 Arzneimittels vorzugsweise anhand von Vergleichswerten treffen, welche an einem Individuum erhalten wurden.

Der neuartige Effekt, welcher der vorliegenden Erfindung zugrunde liegt, besteht u.a. in einer synergistischen, therapeutischen Wirkung von vasoaktiven Substanzen, z.B., Sauerstoffanionradikalen und/oder seiner Folge- oder Abbauprodukte und dem applizierten Arzneimittel bei gemeinsamer intranasaler Applikation, so dass die zur Erzielung eines definierten Effektes erforderliche Dosis um mindestens 50 % reduziert werden kann.

Um den erfindungsgemäßen synergistischen Effekt zu erreichen, sind beispielsweise die Arneimittel Promedol, Metamizol, Phenobarbital, Dermorphin, Dopamin, Methadon, Tramadol, Viagra oder Clonidin geeignet.

25 Die folgenden Beispiele demonstrieren die neuen Wirkungseffekte der Kombination dieser vasoaktiven Substanzen, z.B., Sauerstoffanionen- bzw. Stickstoffradikalen mit entsprechenden Medikamenten entsprechend der vorliegenden Erfindung. Untersucht wurden regulatorische bzw. therapeutische Wirkungen auf die entsprechenden Funktionen des gesunden und kranken Organismus von 30 Tieren und/oder Menschen.

Beispiel 1:

Die folgenden Experimente mit Ratten zeigen, dass bei einer endonasalen Applikation einer Zusammensetzung aus H₂O₂ in der Konzentration von 10⁻⁵ mol/l (3,4*10⁻⁴ mg/kg Körpergewicht) und Glukose in der Dosis 20 mg (d. h. 100 mg/kg Körpergewicht) die Nahrungsmotivation bei den Versuchstieren bedeutend verringert wird. Die Experimente wurden mit Männchen von weißen Ratten durchgeführt. Die Tiere der Kontrollgruppe 1 (n=13) bekamen destilliertes Wasser, die Tiere der Kontrollgruppe 2 (n=7) bekamen eine Glukoselösung und die Tiere der experimentellen Gruppe (n=9) bekamen die Zusammensetzung H₂O₂+Glukose. Die Beobachtungsdauer war 17 Tage. In den ersten 11 Tagen wurden die Tiere einer kontrollierten teilweisen Nahrungsdeprivation (20g trocknes Mischfutter pro Tier) unterworfen. In der ersten Woche des Experimentes wurde das Ausgangsniveau der Nahrungsmotivation in der Abwesenheit des studierten Präparates bewertet. Es wurden die folgenden Parameter untersucht:

- latente Periode (LP) des Herantretens zur Nahrung nach ihrer Bereitstellung in Sekunden;
- Zeit des Konsums der Nahrung, in Sekunden (Tfut.);
- Zahl der Unterbrechungen der Nahrungsaufnahme (Ubr.)

Nach der zweiten Woche, ohne Veränderung der Futterbedingungen, wurde das Präparat zweimal täglich in einer Dosis von 20 µl pro Tier eingeführt und die Registrierung aller Parameter fortgesetzt. Nach der zweiten Woche wurden die Tiere ad libidum gefüttert. Die Einleitung des Präparates und die Registrierung der Parameter blieben dabei ohne Veränderungen. Die Ergebnisse der Forschung sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. In

diesen und allen anderen Tabellen sind die Befunde als Mittelwert \pm Standardfehler angeführt.

Tabelle 1: Parameter der Nahrungsmotivation in Kontrollgruppe 1 und Kontrollgruppe 2 im Vergleich mit der experimentellen Gruppe vor und nach Gabe des Präparates.

Tiergruppen	Vor Gabe des Präparates			Nach Gabe des Präparates		
	LP [s]	T _{fut.} [s]	Ubr. [s]	LP [s]	T _{fut.} [s]	Ubr. [s]
Kontrollgruppe 1 Intakte Tiere	76,9 \pm 15,5	419,0 \pm 25,2	3,8 \pm 0,4	42,2 \pm 3,7	489,4 \pm 3,7	3,9 \pm 0,5
Kontrollgruppe 2 Glukose endonasal	78,1 \pm 14,3	421,6 \pm 27,2	3,6 \pm 0,5	48,1 \pm 12,1	495,7 \pm 11,4	4,1 \pm 0,4
Experiment H ₂ O ₂ + Glukose endo-nasal	83,3 \pm 13,9	417,2 \pm 16,0	3,8 \pm 0,4	73,1 \pm 11,9 **)*)	443,0 \pm 17,8 *)	3,7 \pm 0,6

*) = p < 0,05; und **) = p < 0,01 in Vergleich zu den Kontrollgruppen 1 und 2

Tabelle 2: Veränderung der Parameter der Nahrungsmotivation in den Gruppen Kontrollgruppe 1 bzw. Kontrollgruppe 2 und Experiment. Testierung vor der Gabe des Präparates Minus Testierung nach der Gabe des Präparates.

Tiergruppen	LP	T _{fut.}	Ubr.
Kontrollgruppe 1, Intakte Tiere	34,8 \pm 16,0	-70,4 \pm 27,2	-0,2 \pm 0,8
Kontrollgruppe 2, Glukose endonasal	30,0 \pm 14,9	-74,1 \pm 31,6	-0,5 \pm 0,4
Experiment H ₂ O ₂ + Glukose endonasal	10,2 \pm 18,1 *)	-25,8 \pm 21,5	0,1 \pm 0,7

*) Signifikanz p < 0,05 gegenüber den Kontrollgruppen 1 und 2.

Die Ergebnisse zeigen, dass die 4-tägige (2 mal pro Tag) Gabe der Zusammensetzung H₂O₂+Glukose zu einer signifikanten Prolongation der latenten Periode des Herrantretens zur Nahrung führt.

Beispiel 2:

Die Experimente wurden wie in Beispiel 1 durchgeführt. Die Tiere der Kontrollgruppe 1 ($n=13$) bekamen destilliertes Wasser, die Tiere der Kontrollgruppe 2 ($n=6$) bekamen eine Glutaminsäure-Lösung und die Tiere der experimentellen Gruppe ($n=9$) bekamen die Zusammensetzung $H_2O_2+Glutaminsäure$ (H_2O_2 in der Konzentration 10^{-5} mol/l ($3,4 \cdot 10^{-4}$ mg/kg Köpergewicht) und Glutaminsäure 10^{-3} mol/l, d. h. $1,74 \cdot 10^{-2}$ mg/kg Köpergewicht). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 3: Parameter der Nahrungsmotivation in den Gruppen Kontrollgruppe 1 bzw. Kontrollgruppe 2 und Experiment vor und nach der Gabe der Zusammensetzung $H_2O_2+Glutaminsäure$.

15

Tiergruppen	Vor Gabe des Präparates			Nach Gabe des Präparates		
	LP [s]	T _{fut.} [s]	Ubr. [s]	LP [s]	T _{fut.} [s]	Ubr. [s]
Kontrollgruppe 1, Intakte Tiere	76,9±15,5	419,0±25,2	3,8±0,4	42,2±3,7	489,4±3,7	3,9±0,5
Kontrollgruppe 2 Glutaminsäure endo- nasal	69,6±15,9	414,0±30,6	4,1±0,6	36,3±4,1	491,2±9,4	3,7±0,5
Experiment $H_2O_2 + Glutaminsäure$ endonasal	45,6±5,2	439,9±5,2	4,8±0,7	54,6±10,0 *)	413,2±22,2 **)	5,1±0,6

*) Signifikanz $p < 0,05$ und **) $p < 0,01$ gegenüber den Kontrollgruppen 1 und 2

Tabelle 4: Veränderung der Parameter der Nahrungsmotivation in den Gruppen Kontrollgruppe 1 bzw. Kontrollgruppe 2 und Experiment. Testierung vor Gabe des Präparates minus die Testierung nach der Gabe des Präparates.

Tiergruppen	LP [s]	T _{fut.} [s]	Ubr. [s]
Kontrollgruppe 1 Intakte Tiere	34,8±16,0	-70,4±27,2	-0,2±0,8
Kontrollgruppe 2 Glutaminsäure endonasal	33,3±13,1	-77,2±26,6	0,4±0,6
Experiment $H_2O_2 + Glutaminsäure$ endonasal	-9,0±12,4 *)	26,7±17,2 **)	-0,3±0,7

*) Signifikanz $p < 0,05$ und **) $p < 0,01$ gegenüber der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Gabe der Zusammensetzung $H_2O_2+Glutaminsäure$ zur signifikanten Erhöhung der latenten Periode des Herantreten zur Nahrung und der Rückbildung der Zeit der Fütterung führte. Ferner wird gezeigt, dass die Verabreichung aus Sauerstoffradikalen in der Form von H_2O_2 in der Konzentration 10^{-5} mol/l und Glutaminsäure (10^{-3} mol/l) eine hemmende Wirkung auf die Nahrungsmotivation bei den Versuchstieren aufweist.

10 Beispiel 3:

An 6 Freiwilligen wurde eine plazebokontrollierte Untersuchung durchgeführt. In einer 2-3-maligen täglichen endonasalen Applikationen wurden $H_2O_2+Glukose$ -Mischungen in Konzentrationen von $6,8 \cdot 10^{-7}$ mg H_2O_2 und 0,01 g Glukose verabreicht.

15 Die Untersuchung wurde an gesunden Freiwilligen beiderlei Geschlechts und einer erhöhten Körpermasse durchgeführt. Das mittlere Alter der Testpersonen betrug bei den Frauen: $49,4 \pm 8,1$ Jahre und bei den Männern $52,2 \pm 5,8$ Jahre. Die Ergebnisse der Senkung des Körpergewichts sind in Tabelle 5 aufgeführt.

20 Tabelle 5: Dynamik der Senkung des Körpergewichts bei den Testpersonen (die gemischte Gruppe, 4 Frauen) als Ergebnis endonasaler Applikationen der Zusammensetzung $H_2O_2+Glucose$ mit $6,8 \cdot 10^{-7}$ mg H_2O_2 und 0,01 g Glukose.

Gruppen (Männer+Frauen)	Körpergewicht [kg] (Ausgangswert)	Körpergewicht [kg] nach 14 Tagen	Körpergewicht [kg] nach 56 Tagen	maximale Rückbildung des Körpergewichts (in % zum Ausgangswert)
Applikation von Plazebo (n=6)	$89,6 \pm 13,4$	$90,5 \pm 14,3$	$90,1 \pm 13,2$	-
Applikation der Zusammensetzung $H_2O_2+Glukose$ (n=6)	$91,8 \pm 12,2$	$87,7 \pm 12,9$	$78,5 \pm 10,2^{*)\#}$	15,5%

*) Signifikanz $p < 0,05$ gegenüber der Gruppe Plazebo; #) Signifikanz $p < 0,05$ gegenüber der Anfangsmasse des Körpers in der gegebenen Gruppe.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Verabreichung des H₂O₂/Glukosegemisches im Vergleich zum Plazebo zur Unterdrückung des Appetites und der gesetzmäßigen Senkung des Körpergewichts führt.

5 Beispiel 4:

Untersucht wurde die antinozizeptive bzw. schmerzlin-
dernde Wirkung von Promedol (Trimeperidine) infolge en-
donasaler Applikation der Kombination H₂O₂+Promedol.
10 Die Experimente wurden mit geschlechtsreifen Männchen
rassenloser weißer Ratten durchgeführt. Im Schmerztest
wurde der Wert des kritischen Druckes (WKD) auf die
hintere Pfote der Ratten gemessen. Der kontrollierte
Druck auf die Pfote wurde mit der Hilfe eines Analgesi-
meters der Firma Ugo Basile in Form des Randall-
15 Selitto-Tests erzeugt.

Als Vergleichsbeispiele zu der erfindungsgemäßen Zusam-
mensetzung dienen einerseits die intraperitoneale Ver-
abreichung von Promedol ohne Zusatz von Sauerstoffanionenradikalen und andererseits die intraperitoneale Ver-
abreichung von Promedol mit zusätzlicher Gabe von Sau-
erstoffanionenradikalen, zu einen durch Inhalation mit
Hilfe der in DE 41 12 459 A1 beschriebenen Inhalations-
vorrichtung und zum anderen durch getrennte endonasale
Verabreichung einer flüssigen Wasserstoffperoxidlösung
25 in der Konzentration 10⁻⁵ mol/l.

Die erfindungsgemäße Verabreichung bestand in einer Mi-
schung aus Xanthin-Oxidase/Xanthin und Promedol in Do-
sen von 5, 2, 1 und 0,1 mg pro kg Körpermasse der Tie-
re. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt:

30 Tabelle 6: Verstärkung der analgetischen Wirkung von
Promedols in einer Kombination mit Sauerstoffradikalen,
hier: Produkte der Xanthine-Oxidase/Xanthine-Reaktion,

im Vergleich zu intraperitonealer Einleitung des Analgetikums ohne NSAS (Gruppen II-IV) und zu endonasalen Applikationen von NSAS (Gruppen V-VII).

Tiergruppen	Ausgangswert der Nozizeption	Zeit nach der Injektion bzw. Applikation des Promedols, Minuten			
		30	90	150	210
I. Kontrollgruppe, (n=10)	7,2±1,5	6,2±1,2	5,7±1,3	5,4±1,0	5,4±1,1
II. Promedol, 1,0 mg/kg; i/p. (n=10)	6,7±0,9	6,2±1,9	5,4±1,4	5,0±1,2	4,8±0,9
III. Promedol, 2,0 mg/kg; i/p. (n=12)	7,8±1,6	10,1±1,1*)	9,3±1,0*)	8,0±1,1	7,5±0,9
IV. Promedol, 5,0 mg/kg; i/p. (n=10)	6,4±0,7	11,0±1,0* *)	9,8±1,3**)	8,3±1,7*)	6,7±1,0
V. Promedol, 1,0 mg/kg; i/p. + O ₂ ^- Inhalation (n=14)	6,9±1,6	8,1±3,6*)	8,1±2,3**)	9,6±5,0**)	5,8±2,3
VI. Promedol, 1,0 mg/kg; i/p. + endonasale H ₂ O ₂ -Applikation, (n=10)	7,1±1,8	8,4±2,8*)	8,7±2,0**)	8,6±2,7**)	7,3±2,2
VII. Kombination Promedol (0,1 mg/kg) + Xanthine-Oxidase/Hypoxanthine, endonasal [#] , (n=12)	6,8±1,6	8,7±3,2** *)	9,2±3,0**)	9,0±2,9**)	8,8±2,2**)

5 Superoxid-Generierungsgeschwindigkeit: 0,025 μM/min;
Appliziertes Gesamtvolumen des H₂O₂: 440 μl (entspricht 4 Hub von 110 μl)

*) Signifikanz p < 0,05 und **) p < 0,01 gegenüber dem Ausgangswert in jeder gegebenen Gruppe; #) Xanthine-Oxidase-Aktivität 0,79 Einheiten/mg Eiweiss; Konzentration des Hypoxanthins 0,1 mM.

10 Die in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse (Gruppe VII) demonstrieren eine stärker ausgeprägte Erhöhung der schmerzlindernden Effektivität des Analgetikums in einer Zusammensetzung mit Sauerstoffanionenradikalen bei der endonasalen Applikation im Vergleich zu der Effektivität des Promedols bei parenteraler Einleitung, sowie bei der geteilten Einwirkung von Sauerstoffanionenradikalen (endonasal) und des Analgetikums (intraperitoneal). Eine erhöhte Effektivität der endonasalen Form entfaltet sich sowohl in der Verlängerung als auch in der Verstärkung des schmerzlindernden Effektes, bei der 10-50 mal niedrigeren Dosis des Promedols im Vergleich zu allen anderen Anwendungsarten. Die vorliegenden Experimente zeigen auf, dass Sauerstoffanionenradikale in Kombination mit Promedol den schmerzlindernden Effekt

20

25

des Analgetikums potenzieren bzw. supra-additiv verstärken.

Beispiel 5:

Untersucht wurde die Verstärkung der therapeutischen Effektivität des Analgetikums Metamizol. Insgesamt nahmen an den Beobachtungen 5 Freiwillige teil. Das Präparat für die endonasale Einleitung bestand aus einer Kombination von Wasserstoffperoxid (10^{-6} mol/l entspricht einer Dosis von $6,8 \cdot 10^{-7}$ mg) und Metamizols (Dosis von 10 mg). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. Bei allen Patienten wurden die Beobachtungen erst 6 Stunden nach der letzten Anwendung der Schmerztherapie gemacht.

Tabelle 7: Ergebnisse bei einmaliger endonasaler Anwendung von H_2O_2 +Metamizol bei 5 Patienten mit dauernden oder starken Schmerzen. Dosis des Metamizols = 10 mg.

Patient (Name und Alter)	Klinische Diagnose	Dauer der Erkrankung, Wochen	Niveau der Schmerzen (subjektiv, Skala 0-5)		Dauer des Effektes, Stunden
			Vor der Applikation	Nach der Applikation	
1. Mann K-r, 66 J.	posttraumatische Kopfschmerzen	7	4	1	14
2. Frau U-va, 58	postherpetische Facialschmerzen	78	4	1	22
3. Mann R-v, 39	Schmerzen nach Handverbrennung	1 Tag	5	1	6
4. Frau P-ko, 69	postherpetische Facialschmerzen	48	4	0	17
5. Herr B-s, 32	posttraumatische Kopfschmerzen Die grundlegenden Nervenverbindungen zwischen Rezeptoren der Nasenhöhle und Strukturen des Gehirns waren verletzt bzw. zerstört.	104	3	3	0

Die Beobachtungen 1-4 bestätigten die Effektivität des Verfahrens bei Menschen. Beobachtung 5 (kein Effekt) bestätigte die wichtige Rolle der Nasenhöhlerezeptoren in der Effektivität endonasaler Arzneimittelapplikation.

nen. Dies ist umso überraschender, als dass das nicht narkotische Analgetikum Metamizol (Dipyrion) bei einer nasalen Anwendung therapeutisch nicht wirksam ist. Bei allen Patienten war die Anwendung des Metamizols sowohl per os in der Dosis 500 mg als auch endonasal in der Dosis 10 mg ohne Zugabe von Sauerstoffanionenradikalen nicht effektiv. Bei einer Kombination mit Sauerstoffanionenradikalen entfaltet Metamizol hingegen eine stark ausgeprägte schmerzlindernde Wirkung.

10 Beispiel 6:

Die zwei folgenden Beispiele (Tabelle 8) demonstrieren die Effektivität endonasaler Applikationen des Neurotransmitters Dopamin in einer Kombination mit verschiedenen vasoaktiven Substanzen: L-Arginin (als biochemische Quelle des Stickstoffmonoxides NO), sowie Wasserstoffperoxid. Es ist zu betonen, dass bei den herkömmlichen Verabreichungsformen das Dopamin nicht fähig ist, die Bluthirnschranke durchzudringen.

20 Tabelle 8: Wiederherstellung verletzter Spontanaktivität durch die i/p Gabe des Haloperidols (100 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten, verursacht durch die einmalige endonasale Applikationen von Dopamin (0,025 mg entspricht 0,125 mg/kg Körpergewicht) in der Kombination mit L-Arginin (10^{-5} mol/l entspricht $1,75 \cdot 10^{-4}$ mg/kg Körpergewicht) oder H_2O_2 (10^{-6} mol/l entspricht $3,4 \cdot 10^{-6}$ mg/kg Körpergewicht).

Tiergruppen	Die summarische Spontanaktivität [Anzahl messbarer Bewegungen]
I. Intakte Kontrolle (n = 7)	35 ± 8
II. Haloperidol i/p (n = 9)	3 ± 3 ^{##)}
III. Haloperidol i/p + Dopamin endonasal (n = 5)	2 ± 1,7 ^{##)}
IV. Haloperidol i/p + H ₂ O ₂ endonasal (n = 5)	3 ± 1,9 ^{##)}
V. Haloperidol i/p + H ₂ O ₂ +Dopamin endonasal (n = 7)	38 ± 7 ^{**)}
VI. Haloperidol i/p + L-Arginin+Dopamin endonasal (n = 6)	27 ± 6 ^{**)}

##) Signifikanz P II,III,IV vs. I < 0,01; **) = P V,VI vs. II,III,IV < 0,01.

5

Beispiel 7:

Beobachtet wurde der therapeutische Effekt einer endonasalen Verabreichung eines Gemisches aus Sauerstoffanionenradikalen und Dopamin an Kranke mit der klinischen Diagnose Parkinson'sche Krankheit in fortgeschrittenen Stadien (Stadien 2,0 - 3,0 nach Hoehn & Yahr). Insgesamt nahmen an den Beobachtungen 3 Freiwillige teil. Das Präparat für die endonasale Applikation war eine Kombination von Wasserstoffperoxid (10^{-7} mol/l) mit Dopamin (1 mg). Alle Patienten hatten zum Tag der klinischen Beobachtung eine regelmäßige Standardtherapie der Krankheit durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen sind in der Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Ergebnisse der Beobachtungen der therapeutischen Wirkung bei einmaliger Anwendung des Präparates „H₂O₂+Dopamin“ bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit (Veränderungen der motorischen Funktionen und der Mimik).

Patient u. Erkrankungs- dauer	Tremor		Rigor		Gang		Mimik	
	vor Behandlung	nach Behandlung	vor Behandlung	nach Behandlung	vor Behandlung	nach Behandlung	vor Behandlung	nach Behandlung
Mann E-n, 8 Jahre	+++	+++	++	+++	+	+++	++	++
Mann G-o, 3 Jahre	+	+++	+++	+++	+	+++	++	++++
Frau N-a, 6 Jahre	+++	+++	++	+++	+	++	+	+++

Die Zeichen +, ++, +++ und ++++ bedeuten eine sehr schlechte, schlechte, gute und sehr gute Funktion.

5

In der DE-PS 197 08 643 ist eine mäßige therapeutische Wirkung endonasaler Applikationen des Superoxids bzw. des Wasserstoffperoxids bei Patienten mit Zitterlähmung (Parkinson-Krankheit) beschrieben. Es wurde später festgestellt, dass der Heileffekt der Sauerstoffanionenradikale vorzugsweise in den Anfangsstufen der Erkrankung (Stadien 1,0 - 1,5 nach Hoehn & Yahr) beobachtet wird. Zusätzlich wurde in DE 197 08 643 festgestellt, dass sich der Heileffekt der NSAS erst nach 10 bis 20 Tagen der Behandlung entwickelt. Bei Anwendung der Erfindung entsteht dagegen bei allen Patienten ein positiver Heileffekt in wenigen Minuten nach der Einwirkung und bleibt innerhalb von 6 bis zu 72 Stunden subjektiv bzw. objektiv (Arzt) nachweisbar.

10

15

20

Beispiel 8:

Patientin: 61 Jahre; Klinische Diagnose: Adynamische Depression mit Verstimmungsscheinungen. Die grundlegenden klinischen Symptome: Apathie, Trauer, Besorgnis, feindselige Gesinnung gegenüber den Familienmitgliedern. Bisherige Behandlung: Antidepressanten Amitriptiline, Desipramine, Maprotiline sowie Kavasedon u.a.. Es wurde eine unregelmäßige Annahme der Arzneimitteln infolge schlechter Verträglichkeit festgestellt.

25

Infolge der anhaltenden Verschlechterung des Zustandes wurde die endonasale Einleitung (Spray) der Zusammensetzung „H₂O₂+Tryptophan“ mit Konzentrationen von 0,1 mg Tryptophan und 3,4*10⁻⁴ mg H₂O₂ unternommen. Insgesamt wurden 2 endonasale Applikationen des Sprays, jeweils 5 200 µl in jeder Nasenhöhle, täglich innerhalb von zwei Tagen durchgeführt.

Ergebnis: Die Patientin hat subjektiv eine Verbesserung 10 des psychischen Befindens 4 Stunden nach der ersten Applikation verzeichnet. Am zweiten bzw. dritten Tag wurden subjektiv und objektiv (Arzt) offensichtliche positive Veränderungen festgestellt. Alle klinischen Hauptsymptome der Erkrankung sind praktisch zurückgetreten. Die 15 Patientin berichtete über eine Erhöhung der Arbeitsfähigkeit, eine Verbesserung der Stimmung und den Rückgang negativer Emotionen. In Laufe einer nachfolgenden 3-wöchigen Behandlung wurde eine endonasale Applikation pro Woche gemacht. Der bezeichnete verbesserte Zustand hielt während der 30-tägigen Beobachtungsperiode an. 20 Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten.

Beispiel 9:

Untersucht wurde die Verstärkung der analgetischen Wirkung des Dermorphins in Kombination mit Xanthine-Oxidase/Xanthine im Vergleich zu den bekannten intraperitonealen und endonasalen Methoden der Anwendung des 25 Dermorphins (Tabelle 11). Die Experimente wurden mit Männchen weißer rassenloser Ratten durchgeführt. Die analgesierende Aktivität wurde nach der Methode des zurückziehenden Schwanzes (tail flick reflex) untersucht. 30 Die Reaktion wurde eine Stunde nach Gabe der Präparate registriert.

Tabelle 11:

Experimentelle Gruppen	Analgetische Wirkung (in % zur Kontrolle)
1. Intraperitoneale Gabe des Dermorphins (0,05 mg/kg)	12,5 ± 4,2
2. Endonasale Gabe des Dermorphins (0,05 mg/kg)	26,2 ± 6,1*)
3. Endonasale Gabe des Dermorphins (0,005 mg/kg) in Kombination mit Xanthinoxidase/Xanthin	46,9 ± 6,4**)#)

Applikationsvolumen: 20 µl

*) Signifikanz p 2 vs. 1 < 0,01; **) = p 3 vs. 1 < 0,01; #) = p 3 vs. 2 < 0,01. Enzymatische Aktivität der Xanthine-Oxidase = 0,79 I.E./mg Eiweiß; Konzentration des Xanthins = 0,1 mM.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Sauerstoffanionen-radikale-bildende Mischung Xanthinoxidase/Xanthin in Kombination mit dem Oligopeptid 9 DAFGYP-S-NH₂ (Dermorphin) bei endonasaler Verabreichung die antinozipitive (analgesierende) Wirkung des Analgetikums bedeutend verstärken.

Beispiel 10:

Bekannt ist die Anwendung von Phenobarbital für die Behandlung von Epilepsie. Die Nachteile dieser Behandlung sind unerwünschte Nebenwirkungen, wie z.B. eine Erhöhung der P-450-Aktivität in der Leber und eine Modifikation des Metabolismus vieler Arzneimittel, sowie Übelkeit, Schwindel u.a. Phenobarbital wird üblicherweise in einer Dosis von etwa 100 mg verabreicht.

Untersucht wurde die Phenobarbitalwirkung bei einer endonasalen Anwendung auf geschlechtsreifen weiße Mäuse. Verglichen wurden die sedative sowie die schlafauslösende Wirkung der endonasalen Applikation des Phenobarbitals ohne Sauerstoffanionenradikale mit der Applikation des Komplexes Glukose-Oxidase/Glukose + Phenobarbital. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Verstärkung der schlafauslösenden Wirkung des Phenobarbitals bei Kombination mit Glukose-Oxidase/Glukose im Vergleich zur reinen endonasalen Applikation des Phenobarbitals.

Experimentelle Gruppen	Dauer des Schlafes (Minuten)
Kontrollgruppe Phenobarbital endonasal 60 mg/ml (n = 7)	248,5 ± 22,2
Experimentelle Gruppe Glukose-Oxidase/Glukose + Phenobarbital endonasal 5 mg/ml (n = 6)	369,8 ± 29,4 **

**) = $p < 0,01$.

Die enzymatische Aktivität der Glukose-Oxidase = 0,66 I.E./mg; die Glukose-Konzentration = 0,15 mM.

Beispiel 11:

10 Untersucht wurde die Verhinderung eines epileptischen Anfalls in der Anfangsphase bei einem 19 Jahre alten Patienten mit der klinischen Diagnose essentielle Epilepsie. Die Symptome, die dem Anfall vorangingen, waren: erhöhte Erregbarkeit, Merkmale tonischer Spannung der Muskeln, unwillkürliches Urinieren. In der Regel führten die aufgezählten Merkmale bei diesem Patienten unvermeidlich zu einem großen epileptischen Anfall.

15 Dem Patienten wurden doppelt in einem Intervall von 3 Minuten endonasale Applikationen einer Zusammensetzung von H_2O_2 +Phenobarbital verabreicht. Die effektiven Dosen des Phenobarbitals betrugen jeweils 10 mg.

20 Ergebnis: 3 Minuten nach der zweiten Applikation der Zusammensetzung traten die Merkmale tonischer Spannung der Muskeln zurück. Das Verlangen auf Urinieren hörte auf. Es entwickelte sich eine mäßige Schläfrigkeit. Innerhalb von drei nachfolgenden Tagen trat kein epileptischer Anfall auf.

Beispiel 12:

Es ist bekannt, dass bei Migränikern die üblicherweise verwendeten Arzneimittel, nämlich Ergotamine, Methylsergide, tryzyklische Antidepressanten, Karbamazepine, 5 Sumatriptane u.a. verschiedene Nebenwirkungen, z.B. Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Tremor, Schläfrigkeit, Hautreaktionen usw. verursachen können.

10 Im vorliegenden Beispiel wurden klinische Versuche zur Verhinderung von Migräne-Attacken in der Anfangsphase bei zwei Patientinnen, 36 und 28 Jahre alt, beide mit der klinischen Diagnose einer Migräne unternommen.

15 Die charaktervollen Symptome, die dem Anfall vorangingen, waren: Aura (eine Patientin), einseitige, sich steigernde Kopfschmerzen, Übelkeit. Die aufgezählten Merkmale bei dieser Patientinnen entwickelten sich unvermeidlich zu einer Migräne-Attacke.

Den Patientinnen wurde endonasal die Zusammensetzung $H_2O_2 + Phenobarbital$ appliziert. Die effektive Dosis des Phenobarbitals war jeweils 10 mg.

20 Ergebnis: ca. 5 Minuten nach der Applikation haben beide Patientinnen über das Zurücktreten der aufgezählten Merkmale der Migräne-Anfälle berichtet. Im Laufe der nachfolgenden 72 Stunden haben sich keine weiteren Migräne-Attacken bei diesen Patientinnen entwickelt.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Mittel mit einem oder mehreren herkömmlichen, auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass dem Wirkstoff eine nasenschleimhautaktive Substanz zur endonasalen Applikation zugesetzt ist.
2. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen Sauerstoffradikale und/oder deren Folge- oder Abbauprodukte, nämlich Perhydroxylradikale, Wasserstoffperoxid, Hydroperoxid-Radikale oder deren Hydratcluster sind.
3. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen Formen des Stickstoffmonoxids (NO) und deren Vorläufer oder Folgeprodukte sind.
4. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die nasenschleimhautaktiven Substanzen biochemische, physiologische Vasodilatoren, vorzugsweise Arginin, Bradykinin, Harnstoff oder Eicosatriensäure-Derivate sind.
5. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet durch eine Mischung, die nasenschleimhautaktive Substanzen in einer Konzentration von 10-12 Mol/l bis 10-1 Mol/l enthält.
6. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet durch eine Mischung, die nasenschleimhautaktive Substanzen in einer Konzentration von 10-5 enthält.

7. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das herkömmliche Arzneimittel in einer Dosis von 0,001 mg bis 100 mg pro Dosierungseinheit enthalten ist.
- 5 8. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Metabolit in einer Dosis von 0,0001 mg bis 100 mg pro Dosierungseinheit enthalten ist.
- 10 9. Pharmazeutisches Mittel nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel Promedol, Metamizol, Phenobarbital, Methadon, Tramadol oder Sildenafil (Viagra) ist.
- 15 10. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Metabolit ist.
- 20 11. Pharmazeutisches Mittel nach Ansprüchen 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Metabolit Tryptophan, Gamma-Aminobuttersäure, Oxytocin, Dermorphin, zyklisches GMP, Glukose, Dopamin oder L-Dopa ist.
- 25 12. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere seiner aktiven Komponenten in der Zusammensetzung von Liposomen und/oder Nanosomen enthalten sind.
13. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere seiner aktiven Komponenten in von der Lösung unterschiedlichen Formen in der Zusammensetzung enthalten sind.

14. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gegenzeichnet, dass in seiner Zusammensetzung pharmazeutisch akzeptable, behelfsmäßige Substanzen enthalten sind.

5 15. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die behelfsmäßigen Substanzen Stabilisatoren, Antioxidantien, pH-Regulatoren, Osmoregulatoren oder antimikrobielle Substanzen sind, die in Kombination mit einer pharmazeutischen Substanz ihrer Anwendung adäquat enthalten.

10

16. Pharmazeutisches Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass es ein endonasal applizierbares Spray ist.

Zusammenfassung

Pharmazeutisches Mittel aus einem oder mehreren herkömmlichen, auf das zentrale Nervensystem einwirkenden Arzneimitteln und/oder Metaboliten. Den Arzneimitteln sind nasenschleimhautaktive Substanzen zur endonasaler Applikation zugesetzt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.